

PROCESS FOR PREPARING N-HIGHER ALIPHATIC ACYL ACIDIC AMINO ACIDS

Patent Number: US3758525

Publication date: 1973-09-11

Inventor(s): YOSHIDA R; YOSHIMURA I; TAKEHARA M

Applicant(s): AJINOMOTO KK

Requested Patent: US3758525

Application Number: USD3758525 19700320

Priority Number(s): JP19690025036 19690401

IPC Classification: C08H3/00

EC Classification: A01N37/46, C07C233/45, C07C233/46

Equivalents: DE2015075, FR2042797, GB1251921

Abstract

The halides of aliphatic carboxylic acids having 8 to 22 carbon atoms can be reacted with acidic amino acids to form N-acyl amino acids in very good yields if the reaction is carried out in an alkaline solvent medium of 20 - 85 percent (vol.) water and 80 - 15 percent acetone, methylethylketone, dioxane, tetrahydrofuran, tert-butanol, or cyclohexanone.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

SEARCH RACE RANK (USPTO)

⑧特許公報

⑨公告 昭和46年(1971)3月5日

発明の数 1

(全6頁)

1

⑩N-長鎖アシル酸性アミノ酸の製造法

⑪特 願 昭44-25036

⑫出 願 昭44(1969)4月1日

⑬発明者 吉田良之助

鎌倉市梶原1265の11

同 吉村一平

三鷹市井の頭3の3の15

同 竹原将博

川崎市小倉1060

⑭出願人 味の素株式会社

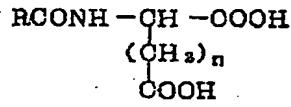
東京都中央区室町1の7

図面の簡単な説明

図面は本発明を説明するための図であり、第1～第5図は夫々実施例1～5の方法に準じて酸性アミノ酸と長鎖脂肪酸クロリドとを親水性有機溶媒一水混合溶媒中、アルカリの存在下に結合させた場合の、溶媒組成による生成物N-長鎖アシル酸性アミノ酸の収率の変化を例示した曲線図である。

発明の詳細な説明

本発明はN-長鎖アシル酸性アミノ酸の製造法、更に詳しくは一般式



(但し、nは1又は2、R-OHは炭素数8～20の飽和又は不飽和アシル基を示す)

にて示されるN-長鎖アシル酸性アミノ酸の製造法に関する。

N-長鎖アシル酸性アミノ酸の各種無機塩又は有機塩は界面活性作用、殺菌作用等を有するため洗剤、分散剤、乳化剤、抗菌剤等として各種の用途に利用されている。

従来、N-アシルアミノ酸の合成法としてはアミノ酸のアルカリ水溶液に脂肪酸ハライドを作用せしめるのが常法であつて、この方法は中性アミ

2

ノ酸の各種N-アシル誘導体や酸性アミノ酸のN-低級アシル誘導体並びにN-ベンゾイル誘導体を製造するのに好都合な方法ではあるが、酸性アミノ酸のN-長鎖アシル誘導体の製造には適用できないという難点を有する。例えば、E.Jungermannらの報文(E.Jungermann et al: J. Am. Chem. Soc. 78, 172 (1956))にも記載されているようにアスパラギン酸、グルタミン酸の如き酸性アミノ酸のアルカリ水溶液中に長鎖脂肪酸ハライドを滴下させる方法によつては酸性アミノ酸のN-長鎖アシル誘導体は得られないといされており、本発明者もこの方法を追試したところ目的とするN-長鎖アシル酸性アミノ酸が殆んど得られないことを確認した。又、E.Jungermannらは酸性アミノ酸を酢酸エチル中に懸濁し、これに長鎖脂肪酸ハライドを作用させてアシル化を行つてはいるが、N-長鎖アシル酸性アミノ酸を無水物として30%程度の収率で得るに止まつてはいる。これまで、酸性アミノ酸に直接長鎖脂肪酸ハライドを作用させてN-長鎖アシル酸性アミノ酸を製造する試みはなされているにも拘らず、いまだ成功した例が何一つ知られておらず、酸性アミノ酸の長鎖脂肪酸ハライドによる直接アシル化反応は極めて困難とされていた。そのため、酸性アミノ酸のカルボキシル基をエステルで保護した後、クロロホルム等の有機溶媒中で有機塩基例えはビリジン、トリエチルアミンの存在下に長鎖脂肪酸ハライドを作用させて生成したN-長鎖アシル酸性アミノ酸のジエステルを酸化してN-長鎖アシル酸性アミノ酸を製造する方法が提案されている(例えは、特公昭31-9558, B.Weiss: J.Org.Chem. 24, 1367 (1959等)、しかしながら、この方法にあつては工程が長い上に経由する中間体を単離精製する必要があり、目的物の収率も低いため工業的な方法とは云えない。

本発明の目的は酸性アミノ酸と長鎖脂肪酸ハライドとから一挙にN-長鎖アシル酸性アミノ酸を

効率よく製造し得る方法を提供することにあり。本発明によれば、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ターシヤリブタノール及びシクロヘキサンからなる群より選択された親水性有機溶媒 15～80容量%と水 85～20容量%の範囲の割合からなる混合溶媒を反応溶媒に用いて酸性アミノ酸と炭素数8～20の飽和又は不飽和脂肪酸ハライドとをアルカリの存在下に縮合させることにより、対応するN-長鎖アシル酸性アミノ酸を50%以上、最高93.5%の収率で製造することができる。

酸性アミノ酸と長鎖脂肪酸ハライドとの縮合反応に於いては混合溶媒の組成がN-長鎖アシル酸性アミノ酸の収率に著しく影響を与える。例えば上記親水性有機溶媒-水混合溶媒としてアセトン-水混合溶媒、ジオキサン-水混合溶媒、テトラヒドロフラン-水混合溶媒を用いてグルタミン酸又はアスパラギン酸とラウロイルクロリド又はヤシ油脂肪酸クロリドとを水酸化ナトリウムの存在下に縮合させた場合の、溶媒組成による収率の変化は第1～第5図に示した通りで、N-長鎖アシル酸性アミノ酸を好収率に生成させるためには混合溶媒中の親水性有機溶媒の濃度を15～80容量%、特に30～60容量%に保持することが必要である。親水性有機溶媒の濃度が15容量%よりも低い場合、又は80容量%より高い場合には、収率は著しく低下する傾向を示す。又、メタノール、エタノール、プロパンノール、ノルマルブタノール、イソブタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等の上記特定された6種以外の親水性有機溶媒-水混合溶媒系では酸性アミノ酸と長鎖脂肪酸ハライドとの縮合反応は起らない。

本発明の方法に従つてN-長鎖アシル酸性アミノ酸を製造するには、酸性アミノ酸の二塩基性塩を上記選択された親水性有機溶媒、即ち、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ターシヤリブタノール及びシクロヘキサンのうちの1種15～80容量%と水85～20容量%の範囲の割合からなる混合溶媒中に溶解又は懸濁させ、これに使用した酸性アミノ酸と当量乃至は少過剰量のアルカリと長鎖脂肪酸ハライドとを滴下させることにより行われる。

酸性アミノ酸に長鎖脂肪酸ハライドを縮合させる際の温度は-20℃から反応混合物の還流温度まで採用し得るが、特に-10℃乃至30℃の範

囲の温度が好ましい。又、長鎖脂肪酸ハライドの滴下後、還流加熱してもよい。

アルカリとしては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられるが、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが実用的である。

酸性アミノ酸に縮合せしめる長鎖脂肪酸ハライドは炭素数8～20の飽和又は不飽和脂肪酸ハライドであつて、例えばオレイルクロリド、ラウロイルクロリド、バルミトイクリド、ステアロイルクロリド等の单一組成の脂肪酸クロリドの他、ヤシ油脂肪酸クロリド、牛脂脂肪酸クロリド等の混合脂肪酸クロリドも同様に使用することができる。

反応後、反応混合物を硫酸、塩酸等の鉱酸でpH1に調節するとN-長鎖アシル酸性アミノ酸の粗結晶が析出する。有機溶媒に溶けている場合には溶媒を溜去すれば容易に結晶化するのでこれを濾別する。又、反応混合物をpH5～6に中和するとN-長鎖アシル酸性アミノ酸は塩の形で析出してくれる。粗結晶を石油ベンジン等のアルカン溶媒で洗浄することにより、純度98%以上のN-長鎖アシル酸性アミノ酸又はその塩が80%以上の高収率で得られる。

以下実施例により具体的に説明する。

実施例1：N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸 I 4.7g (0.1モル)を水-ジオキサン混合溶媒(1:1)140mℓに懸濁し、これに水酸化ナトリウム8.0g (0.2モル)を加えてDL-グルタミン酸ジナトリウム塩の溶液とした。この溶液を氷冷しながら、これに水酸化ナトリウム6.0g (0.15モル)を水20mℓに溶解させたアルカリ水溶液と塩化ラウロイル25.0g (0.11モル)とを同時に約40分を要して滴下した。滴下後更に氷冷下2時間攪拌した後、1時間還流加熱した。

反応後、水を300mℓ加え、6N塩酸40mℓでpH1に調整し、析出したN-ラウロイル-DL-グルタミン酸の粗結晶を濾別し乾燥した。粗結晶の収量は32.4gであった。

粗結晶32.4gを石油ベンジン300mℓで攪拌、洗浄し濾過して純品のN-ラウロイル-DL

一グルタミン酸結晶を27.7 g得た。収率:84.3%。m.p 119.5~121.5°C。

元素分析結果	O%	H%	N%
分析値	59.55	9.73	4.28
計算値 (C ₁₇ H ₈₁ O ₅ N ₁ として)	61.98	9.49	4.25

なお、水ージオキサンの混合比のみを変えて同様に行なった場合の収率の変化は第1図に示す通りであつた。

実施例2: N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸14.7 gを水72 mlとアセトン48 mlの混合溶媒に懸濁し、これに8.0 gの水酸化ナトリウムを加えてDL-グルタミン酸を溶解させた。次いで氷冷下に25.0 gの塩化ラウロイルと、6.0 gの水酸化ナトリウムを20 mlの水にとかした水酸化ナトリウム水溶液とを同時に滴下し、以下実施例1と同様な操作を行なつた。

得られた粗結晶34.3 gを石油ベンジンにて洗滌し、N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の純品結晶を30.3 gを得た。収率92.1%。m.p 118.5~120°C。

なお、水-アセトンの混合比のみを変えて同様に行なった場合の収率の変化は第2図に示す通りであつた。

実施例3: N-ココイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸14.7 g(0.1モル)をアセトン30 mlと水70 mlの混合溶媒に懸濁し、これに8.0 g(0.2モル)の水酸化ナトリウムを加えてDL-グルタミン酸ジナトリウム塩溶液を得た。ついで、氷冷下、塩化ココイル(ヤシ油脂肪酸クロリド)25.0 g(0.11モル)と、水酸化ナトリウム6.0 gを20 mlの水にとかした水酸化ナトリウム水溶液とを同時に滴下した。更に2時間氷冷下で搅拌した後、反応液を水で稀釈し塩酸でpH 1に調整した。析出したN-ココイル-DL-グルタミン酸の粗結晶を濾別し、乾燥した。収量31.7 g。

石油ベンジンで少量のヤシ油脂肪酸を抽出除去して高純度のN-ココイル-DL-グルタミン酸結晶を28.5 g得た。収率81.0%。m.p 102~108°C。

なお、水-アセトンの混合比のみを変えて行な

った場合の収率の変化を第3図に示した。

実施例4: N-ラウロイル-L-グルタミン酸の合成

L-グルタミン酸29.4 g(0.2モル)を水5116 mlとテトラヒドロフラン84 mlの混合溶媒に懸濁し、これに水酸化ナトリウム16.0 g(0.4モル)を加えてL-グルタミン酸ジナトリウム塩溶液とした。次いでこれを氷冷下に48.3 g(0.22モル)の塩化ラウロイルと、12.0 gの水酸化ナトリウムを40 mlの水にとかした水溶液とを同時に滴下した。更に1時間搅拌したのち6N塩酸でpH 1にし、析出した粗結晶を濾別し、乾燥した。粗結晶の収量69.5 g。

石油ベンジンにて少量のラウリン酸を抽出、除15去すると純品のN-ラウロイル-L-グルタミン酸結晶が59.2 gが得られた。収率90.0%。m.p 100~104°C、 $[\alpha]_D^{25.0} = -7.3$ (C=5N NaOH)。

なお、水-テトラヒドロフランの混合比のみを20変えて行なった場合の収率の変化を第4図に示した。

実施例5: N-ラウロイル-L-アスパラギン酸の合成

L-アスパラギン酸13.3 g(0.1モル)をアセトン48 mlと水72 mlの混合溶媒に懸濁し、これに8.0 g(0.2モル)の水酸化ナトリウムを加えてL-アスパラギン酸ジナトリウム塩溶液とした。次いで、25.0 gの塩化ラウロイルと、6.0 gの水酸化ナトリウムを20 mlの水にとかした水酸化ナトリウム水溶液とを氷冷下同時に滴下した。滴下後更に2時間搅拌した後、1時間還流加熱した。

反応混合物に水300 mlを加え、6N-塩酸にてpH 1に調整した。析出したN-ラウロイル-L-アスパラギン酸の粗結晶を濾別し、乾燥した。粗結晶32.5 g。

この粗結晶を石油ベンジンで洗滌してN-ラウロイル-L-アスパラギン酸の精製品28.5 gを得た。収率90.5%。m.p 92~100°C。

なお、水-アセトンの混合比のみを変えて行なった場合の収率の変化を第5図に示した。

実施例6: N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成

実施例1に於てジオキサンをメチルエチルケト45ン、シクロヘキサン又はターシャリブタノール

7

に変えた以外は全く同一条件で行なつた。得られた結果を下記の表に総括した。

溶 媒	粗結晶	純結晶(収率%)
メチルエチルケトン※	32.6g	27.4g(83.2%)
シクロヘキサンノン※	32.5g	27.2g(82.7%)
ターシヤリブタノール	32.1g	26.7g(80.0%)

*二層からなる混合溶媒

実施例7 : N-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸 14.7g (0.1モル)をアセトン48mlと水72mlとの混合溶媒に懸濁し、これに8.0gの水酸化ナトリウムを加えてDL-グルタミン酸ジナトリウム塩溶液とした。ついで、氷冷下トリエチルアミン15.2g (0.15モル)と塩化ラウロイル25.0g (0.11モル)とを同時に滴下した。滴下後、1時間攪拌した後30分還流加熱した。反応液を水で稀釈し、塩酸でpH1に調整した。析出した粗結晶を濾別、乾燥した。36.5g。

この粗結晶を石油ベンジンにて十分に洗滌してN-ラウロイル-DL-グルタミン酸の精製品を30.7gを得た。収率93.5%、m.p 118~119.5℃。

実施例8 : N-ステアロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸 14.7g (0.1モル)を水70mlとアセトン70mlの混合溶媒に懸濁し、これに11.3g (0.2モル)の水酸化カリウムを加えてDL-グルタミン酸カリウム塩溶液とした。次いで氷冷下に塩化ステアロイル30.3g (0.1モル)と、6.8g (0.12モル)の水酸化カリウムを20mlの水にとかしたアルカリ水溶液とを同時に滴下した。滴下後、更に氷冷下で1時間攪拌した後、1時間還流加熱した。反応混合物に水300mlを加え、塩酸でpH1にし、析出した粗結晶を濾別、乾燥した。粗結晶の収量40.0g。

該粗結晶を石油ベンジンで十分に洗滌してN-ステアロイル-DL-グルタミン酸の純品を35.2gを得た。収率85.0%、m.p 128~130℃、酸度99.0%。

8

実施例9 : N-タロイル-DL-グルタミン酸の合成

DL-グルタミン酸 14.7g (0.1モル)をアセトン48mlと水72mlとの混合溶媒に懸濁し、これに水酸化ナトリウム8.0g (0.2モル)を加えてDL-グルタミン酸ジナトリウム塩溶液とした。次いで牛脂脂肪酸クロリド32.6g (0.11モル)と、6gの水酸化ナトリウムを20mlの水にとかしたアルカリ水溶液とを氷冷下同時に滴下した。滴下後1.5時間攪拌したのち1時間還流した。水冷後、6N硫酸でpH1に調整した。析出した粗結晶を濾別、乾燥した。粗収量42.0g。粗結晶を石油ベンジンで充分に洗滌して純度99%のN-タロイル-DL-グルタミン酸を31.4gを得た。収率79.5%、m.p 100~105℃。
*牛脂脂肪酸残基をタロイルと略す。

実施例10 : N-タロイル-DL-アスパラギン酸の合成

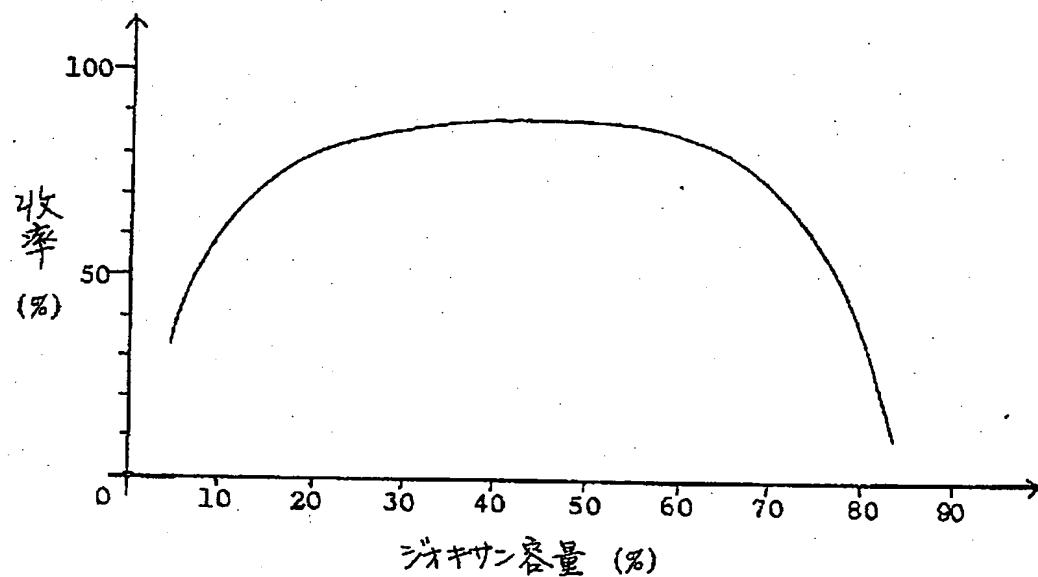
DL-アスパラギン酸 13.3g (0.1モル)をテトラヒドロフラン60mlと水60mlの混合溶媒に懸濁し、水酸化カリウム11.3g (0.2モル)を加えDL-アスパラギン酸ジカリウム塩溶液とした。次いで、氷冷下に25.0gの牛脂脂肪酸クロリドと、8.4g (0.15モル)の水酸化カリウムを20mlの水にとかしたアルカリ水溶液を約40分にわたり滴下した。滴下後更に1時間攪拌した後1時間還流した。反応液を氷冷し、2N-塩酸にてpH1に調整した。析出した粗結晶を濾別、乾燥した。

粗結晶を石油ベンジンで充分に洗滌して純度99%のN-タロイル-DL-アスパラギン酸を30.2gを得た。収率83%、m.p 85~93℃。

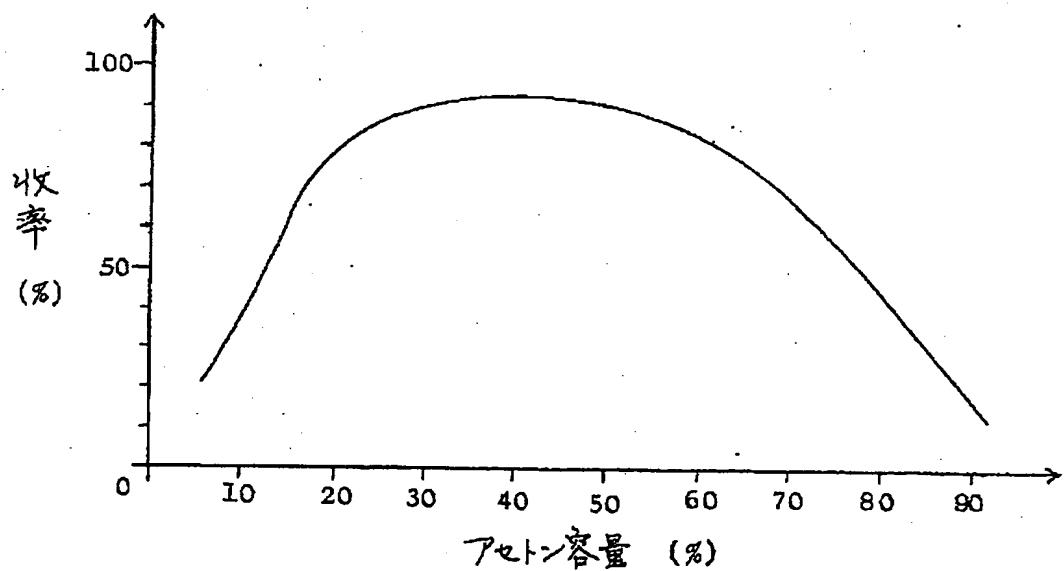
特許請求の範囲

1 酸性アミノ酸と炭素数8~20の長鎖脂肪酸ハライドとをアルカリの存在下に縮合させる際に、反応溶媒としてアセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ターシヤリブタノール及びシクロヘキサンノンからなる群より選択された親水性有機溶媒15~80容量%と水85~20容量%の範囲の割合からなる混合溶媒を使用することを特徴とするN-長鎖アシル酸性アミノ酸の製造法。

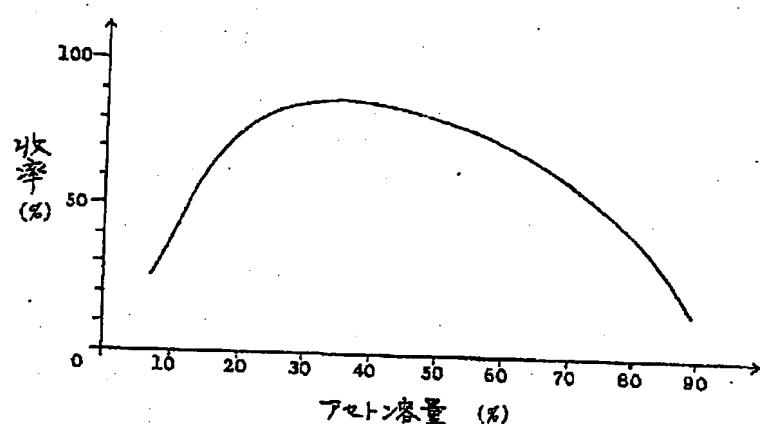
第1図 水-ジオキサン系におけるN-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成



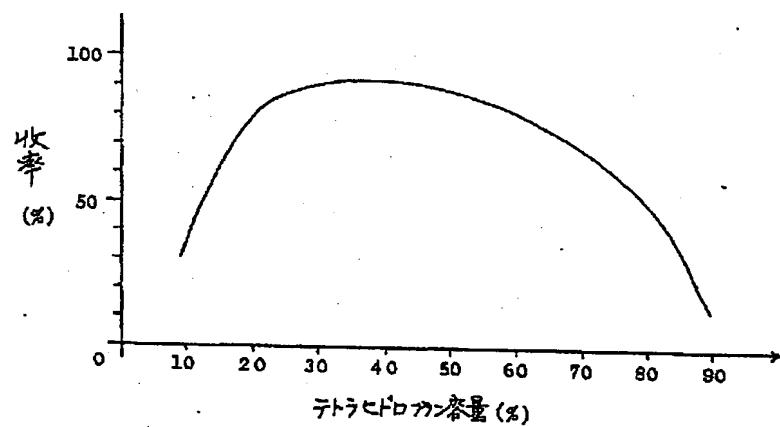
第2図 水-アセトン系におけるN-ラウロイル-DL-グルタミン酸の合成



第3図 水-アセトン系におけるN-ココイル-DL-グルタミン酸の合成



第4図 水-テトラヒドロフラン系におけるN-ラウロイル-L-グルタミン酸の合成



第5図 水-アセトン系におけるN-ラウロイル-L-アスパラギン酸の合成

